

Rev Soc Esp Dolor
2011; 18(5): 267-275

Eficacia y tolerancia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Estudio multicéntrico

V. De Sanctis-Briggs¹, J. Guitart-Vela², M. Vargas³, F. Rodelas⁴, J. Fuentes⁵, M. D. Pérez⁶, J. Cuenca⁷, M. Casals⁸, A. Tomás⁹ y V. Mayoral¹⁰

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. ¹Hospital Universitari del Sagrat Cor (HUSC). Barcelona. ²Hospital Plató. Barcelona. ³Hospital de Sant Boi. Sant Boi de Llobregat. Barcelona. ⁴Hospital Residència Sant Camil. Sitges. Barcelona. ⁵Pius Hospital de Valls. Valls. Barcelona. ⁶MC Mutual. Barcelona. ⁷Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona. ⁸Consorti Sanitari d'Igualada. Igualada. Barcelona. ⁹Hospital Sant Bernabé de Berga. Berga. Barcelona. ¹⁰Hospital de Bellvitge. Barcelona

De Sanctis-Briggs V, Guitart-Vela J, Vargas M, Rodelas F, Fuentes J, Pérez MD, Cuenca J, Casals M, Tomás A y Mayoral V. Eficacia y tolerancia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Estudio multicéntrico. Rev Soc Esp Dolor 2011; 18(5): 267-275.

ABSTRACT

Aim and objective: This study was intended to evaluate the efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain and concomitant medication.

Material and methods: Investigator-initiated, prospective multicenter study, open-label, uncontrolled conducted in 10 pain units from Catalonia hospitals. Pregabalin was consecutively prescribed at the physicians' discretion to avoid selective bias. Inclusion criteria were: outpatient, age >18 years, admission diagnosis as "neuropathic pain" and informed consent. Exclusion criteria were pregnancy or cognitive disorders.

Financiación: Este estudio ha sido esponsorizado por Pfizer Ibérica S.A. Las fuentes de financiación no han tenido participación en el diseño del estudio, la colección de datos, el análisis o la interpretación de estos, en la redacción del manuscrito o en la decisión de enviarlo para su publicación.

Recibido: 29-12-10.
Aceptado: 01-03-11.

Protocol scheduled five study visits: at baseline, 15 days, 1 month, 2 months, and 3 months of treatment. Titration of pregabalin doses was pre-specified. We recorded: age, sex, type of neuropathic pain (pure or mixed), VAS (baseline, 15 days, 1 month, 2 and 3 months), MOS sleep scale (baseline and third month), concomitant drug treatment and adverse effects episodes. Patients were divided into three groups: pregabalin + NSAID + tricyclic antidepressants (NSAID+TCA), pregabalin + NSAID + anxiolytics (NSAID+ANX), pregabalin + NSAID + opioids (NSAID+OPI). A parametric Student's t test and non-parametric Wilcoxon test for paired data of quantitative variables were performed.

Results: 578 patients were recruited and 472 (81.66%) completed the study. 98.8% of patients were treated with polytherapy. Pain relief: mean reduction by -3.6 (\pm 1.9) (p < 0.0001) points. By type of pain: mixed pain -3.7 (\pm 1.7) (p < 0.0001); pure neuropathic pain -3.4 (\pm 2.2) (p < 0.0001). By adjuvant medication, the NSAID + TCA group -3.1 (\pm 1.9) (p = 0.0002); NSAID + ANX -3.4 (\pm 2.0) (p < 0.0001); NSAID + OPI -3.7 (\pm 1.9) (p < 0.0001).

Sleep improvement: mean reduction by -1.9 (\pm 6.4) (p < 0.0001) points. By type of pain: mixed pain -3.1 (\pm 7.0) (p < 0.0001); pure neuropathic pain -1.1 (\pm 4.2) (p < 0.0001). By adjuvant medication, NSAID+OPI -2.1 (\pm 6.0) (p < 0.0001); NSAID + TCA and NSAID + ANX groups both -1.0 not statistically significant (p = 0.1250 and p = 0.4063 respectively). 90 patients (15.6%) discontinued the study due to adverse effects.

Conclusions: Treatment with pregabalin induces a fast and significant relief of neuropathic pain, improves sleep and shows a low drug interaction profile.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Neuropathic pain. Pregabalin. Analgesics. Drug therapy.

RESUMEN

Introducción: Se pretendió evaluar la eficacia y tolerabilidad de la pregabalina, para el tratamiento del dolor neuropático en las Unidades de Dolor hospitalarias.

Material y método: Estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, que se llevó a cabo en 10 unidades del dolor de hospitales de Cataluña. Se prescribió pregabalina, a criterio del facultativo, de manera consecutiva. Criterios de inclusión: consentimiento, dolor neuropático, mayor de edad y paciente externo. Criterios de exclusión: alteraciones cognitivas, embarazo. Se estipularon 5 visitas: basal, 15 días, 1 mes, 2 y 3 meses de tratamiento. La titulación de las dosis de pregabalina estaba preespecificada. Se registró edad, sexo, tipo de dolor neuropático, EVA (basal, 15 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses), escala MOS de sueño (basal y tercer mes), tratamiento farmacológico concomitante y episodios de efectos adversos. Se crearon 3 grupos de estudio: pregabalina + antiinflamatorios no esteroideos (AINE) + antidepresivos tricíclicos (AINE + ATC), pregabalina + AINE + ansiolíticos (AINE + ANS), pregabalina + AINE + opioides (AINE + OPI). Se efectuó prueba paramétrica t de Student y test no paramétrico de Wilcoxon para datos apareados de variables cuantitativas.

Resultados: Se reclutaron 578 pacientes de los que 472 (81,66%) completaron el estudio. El 98,8% recibieron politerapia. El alivio del dolor registró una media de $-3,6 (\pm 1,9)$ ($p < 0,0001$) puntos. Por tipo de dolor: mixto $-3,7 (\pm 1,7)$ ($p < 0,0001$); puro $-3,4 (\pm 2,2)$ ($p < 0,0001$). Por medicación coadyuvante: grupo AINE + ATC $-3,1 (\pm 1,9)$ ($p = 0,0002$); AINE + ANS $-3,4 (\pm 2,0)$ ($p < 0,0001$); AINE + OPI $-3,7 (\pm 1,9)$ ($p < 0,0001$). Mejora del sueño: media de $-1,9 (\pm 6,4)$ ($p < 0,0001$) puntos. Por tipología: mixto $-3,1 (\pm 7,0)$ ($p < 0,0001$); puro $-1,1 (\pm 4,2)$ ($p < 0,0001$). Por medicación coadyuvante: grupo AINE + OPI $-2,1 (\pm 6,0)$ ($p < 0,0001$); AINE + ATC y AINE + ANS ambos $-1,0$ no estadísticamente significativo, ($p = 0,1250$ y $p = 0,4063$ respectivamente). 90 pacientes (15,6%) discontinuaron el estudio debido a efectos adversos.

Conclusiones: La pregabalina produjo una reducción rápida y significativa del dolor neuropático, una relevante mejoría del sueño, demostrando un perfil bajo de interacción y buena tolerancia.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Dolor neuropático. Pregabalina. Analgesia. Farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es una entidad que afecta a una proporción muy significativa de la población y resulta especialmente problemático a causa de su severidad, cronicidad y resistencia a los analgésicos comunes. El tratamiento efectivo de los pacientes que sufren dolor crónico con componente neuropático continúa representando un desafío clínico a pesar de los continuos avances en el tratamiento farmacológico.

El dolor neuropático persistente, además, está asociado a trastornos del sueño y de la conducta, sobre todo ansiedad (la tríada del dolor) que interfieren en el bienestar físico y emocional de los pacientes (1-3).

La irrupción de los nuevos anticonvulsivantes ha supuesto una mejora significativa en el tratamiento, al demostrar eficacia en el alivio del dolor neuropático a través de un efecto neuromodulatorio que disminuye la hiperexcitabilidad del sistema nervioso, dañado por el proceso morboso (4-6).

La pregabalina es un antiepiléptico aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos. Actúa como ligando de la subunidad $\alpha 2$ -delta ($\alpha 2$ - δ) asociada a los canales voltaje-dependientes de calcio. La modulación de estos canales disminuye la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas, lo que reduce la liberación de neurotransmisores (7). Se absorbe bien por vía oral, presenta una farmacocinética lineal con escasa variabilidad entre sujetos. No se une a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica. No presenta metabolismo hepático, su eliminación es por excreción renal y carece de interacciones farmacocinéticas relevantes.

Las limitaciones de las actuales terapias para el dolor neuropático requieren la utilización de tratamientos complicados con distintos y diversos fármacos. Incluso bajo estos regímenes muchos pacientes no obtienen un alivio del dolor ya no completo, sino suficiente (8,9). La pregabalina se presenta como un fármaco potencialmente útil para los pacientes problemáticos y refractarios que representan un gran porcentaje de los pacientes en las unidades de dolor hospitalarias. Estos pacientes presentan diversas comorbilidades y significativa medicación coadyuvante. En el presente estudio exploratorio, pretendemos establecer la eficacia y tolerabilidad de la pregabalina en pacientes con dolor neuropático y medicación concomitante.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio abierto, prospectivo, multicéntrico, no controlado, que se realizó en 10 unidades de dolor de hos-

pitales de Cataluña entre septiembre de 2006 y junio de 2007. Se prescribió pregabalina a criterio del médico de manera consecutiva, para evitar un sesgo selectivo en el estudio.

—*Pacientes.* Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mayor de edad, paciente externo de una de las unidades participantes con diagnóstico de “dolor neuropático”, consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron el embarazo o alteraciones cognitivas.

El protocolo estipuló cinco visitas: basal, después de 15 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses de tratamiento. La titulación de las dosis de pregabalina estaba preespecificada, en consonancia con las recomendaciones de prescripción del fármaco. Todos los pacientes empezaron la medicación con pregabalina con una dosis de inicio baja, 75 mg/día, que fue incrementándose gradualmente por semanas, hasta los 300 mg/d al mes. En la visita al mes de tratamiento, todos los pacientes estaban con 300 mg/d. A partir del mes se permite flexibilizar el tratamiento hasta un máximo de 600 mg/d (Tabla I).

TABLA I. PAUTA DE TITULACIÓN DE PREGABALINA

1ª Semana → dosis inicio → 75 mg noche
 2ª Semana → 75 mg mañana → 75 mg noche
 3ª Semana → 75 mg mañana → 150 mg noche
 4ª Semana → 150 mg mañana → 150 mg noche
 Mantener tratamiento durante tres meses

Si persisten las molestias después del mes:

- 150 mg por la mañana, 300 mg noche
- dosis máxima 300 mg mañana 300 mg noche
- Reducción del tratamiento
- Ir reduciendo de 150 mg en 150 mg cada 4 días

Se recogió la edad de los pacientes, sexo, tipo de dolor neuropático (puro o mixto, con componente neuropático), EVA (basal, 15 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses), escala de MOS (basal y tercer mes) y tratamiento farmacológico concomitante. También se recogieron los episodios de efectos adversos: náuseas, sequedad de boca, somnolencia, mareo y edema. En el protocolo se estableció la posibilidad de no presentar efectos adversos (= 0), la presencia de efectos adversos, pero continuando el estudio (= 1) y la presencia de efectos adversos que suponían el abandono del estudio (= 2).

A fin de evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina con la medicación concomitante se hicieron tres grupos de estudio:

—Grupo AINE + ATC: pregabalina + antiinflamatorios no esteroideos + antidepresivos tricíclicos, con 108 pacientes.

—Grupo AINE + ANS: pregabalina + antiinflamatorios no esteroideos + ansiolíticos, con 63 pacientes.

—Grupo AINE + OPI: pregabalina + antiinflamatorios no esteroideos + opioides (fentanilo, tramadol o ambos), con 194 pacientes.

Si un paciente tomó más de dos tipologías de medicación concomitante, no se clasificó en ningún grupo.

Estadística.- La población analizada ha sido restringida a los pacientes que completaron el periodo del estudio, tuvieron adecuadamente cumplimentados los parámetros de eficacia en las fechas prefijadas y en condiciones apropiadas y no cometieron violaciones fundamentales del protocolo.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absoluta y relativa para las categóricas. Se efectuó la prueba paramétrica t de Student y la prueba no paramétrica de Wilcoxon, para datos apareados de variables cuantitativas, con el objetivo de contrastar la evolución de los pacientes a lo largo de las diferentes visitas de seguimiento. Se ha utilizado el paquete estadístico SAS® versión 8.2 para realizar todos los análisis estadísticos.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 578 pacientes provenientes de 10 centros hospitalarios, de los cuales 472 (81,66%) completaron el estudio. La tabla II resume las características demográficas, de tipología de dolor y diagnósticos. La edad media de los pacientes fue de 63,8 años y el 62,5% fueron mujeres. Por tipología, el dolor neuropático mixto representó el 68,2% de los casos, frente al 31,8% del neuropático puro. La dosis media de pregabalina al final del estudio fue de 313,6 mg/día.

No fue posible realizar el análisis comparativo de eficacia entre pacientes en monoterapia y pacientes en politerapia ya que casi la totalidad de los pacientes (98,8%) fueron tratados con otros medicamentos además de pregabalina.

—*Alivio del dolor.* Escala Visual Analógica (EVA): La totalidad de pacientes experimentó una reducción media de 3,6 (\pm 1,9) puntos respecto el valor basal. Resultado estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

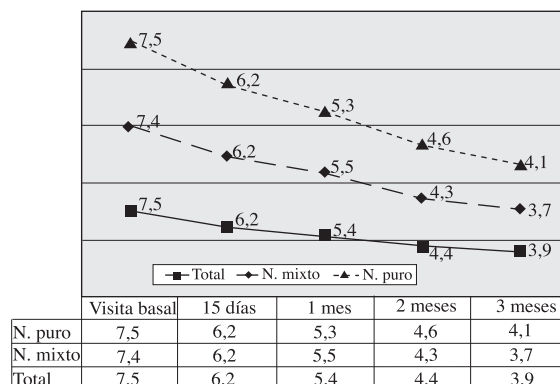
• Por tipología de dolor, el dolor mixto experimentó una reducción media de 3,7 (\pm 1,7) puntos respecto el valor basal ($p < 0,0001$); mientras que el dolor neuropático puro experimentó una reducción media de 3,4 (\pm 2,2) puntos respecto el valor basal ($p < 0,0001$) (Fig. 1, Tabla III).

TABLA II. DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad	23-89 a. (63,8 + 13,8)	
Sexo	217 (37,5%) varones 361 (62,5%) mujeres	
Completan el estudio	472 (81,66%)	
Tipología de dolor		
– Neuropático puro	184 (31,8%)	
– Neuropático mixto	394 (68,2%)	
Principales diagnósticos		
– Estenosis canal lumbar	102	
– Lumbociatalgia	100	
– Ciatalgia	57	
– Lumbalgia	41	
– Lumboartrosis	35	
– Radiculopatías	27	
– Neuralgia post herpética	23	
– Espondilolistesis	18	
– Cervicobraquiialgia	18	
– SDRC Tipo II + Súdeck	13	
– Síndrome postlaminectomía	5	
– Fibromialgia	5	
– Síndrome de Arnold	3	
– Neuralgias varias	+ 20	
Dosis media pregabalina	313,6 mg / día	
Tratamiento coadyuvante	Basal n* (%)	3 meses n* (%)
AINE	496 (85,8%)	388 (82,2%)
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	235 (40,7%)	186 (39,4%)
Fentanilo	225 (38,9%)	176 (37,3%)
Tramadol	198 (34,3%)	155 (32,8%)
Neurolépticos	173 (29,9%)	131 (27,8%)
Ansiofíticos	136 (23,5%)	127 (26,9%)
Otros	59 (10,2%)	87 (18,4%)
Metoclopropamida	11 (1,9%)	11 (2,3%)

SDRC: Síndrome doloroso regional completo. *Un paciente puede tomar más de un tratamiento coadyuvante.

• Por medicación coadyuvante, la EVA mostró una reducción estadísticamente significativa de 3,1 (\pm 1,9) ($p = 0,0002$) en el grupo AINE + ATC; de 3,4 (\pm 2,0) ($p < 0,0001$) en el grupo AINE + ANS; de 3,7 (\pm 1,9) ($p < 0,0001$) en el grupo AINE + OPI (Fig. 2). Se realizó un análisis de la covarianza de las puntuaciones de la escala EVA para obtener los cambios ajustados y sus correspondientes p-valores (ajuste realizado por grupo y valor basal), a fin de evitar los sesgos producidos al existir diferencias iniciales entre los grupos. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la evolu-

**Fig. 1.** Evolución Escala EVA por tipología de dolor.

ción de la escala EVA entre los grupos AINE + ANS y AINE + OPI (p – valor = 0,0490) en la primera visita de seguimiento (Tabla IV).

– *Mejora del sueño.* Escala de Sueño Medical Outcomes Study (MOS): La totalidad de pacientes experimentó una reducción media de 1,9 puntos respecto el valor basal. Resultado estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

• Por tipología, el dolor mixto experimentó una reducción media de 3,1 puntos respecto el valor basal ($p < 0,0001$) y el dolor neuropático experimentó una disminución de 1,1 puntos respecto el valor basal ($p < 0,0001$) (Fig. 3, Tabla V).

• Por medicación coadyuvante, el grupo AINE + OPI mostró una reducción significativamente estadística de 2,1 ($p < 0,0001$); los grupos AINE + ATC y AINE + ANS mostraron ambos una reducción media de 1,0 no significativamente estadística ($p = 0,1250$ y $p = 0,4063$ respectivamente) (Fig. 4, Tabla VI). Con el objetivo de realizar la comparación entre grupos se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis que observó diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la escala MOS entre los grupos AINE + ATC y AINE + ANS ($p = 0,0139$) y entre los grupos AINE + ANS y AINE + OPI ($p = 0,0273$).

– *Efectos adversos.* De los 106 pacientes que no finalizaron el estudio: 90 pacientes (15,6%) abandonaron el estudio por efectos adversos, se perdió el seguimiento de 28 pacientes (4,8%) por incomparecencia, 10 (1,7%) abandonaron por falta de eficacia y 4 (0,7%) por curación.

De los 90 pacientes que abandonaron el estudio por uno o más efectos adversos: 52 pacientes (9,0%) experimentaron mareos, 33 (5,7%) edema, 22 (3,8%) náuseas, 19 (3,3%) somnolencia, 17 (2,9%) sequedad y 19 (3,3%) otros.

Los que finalizaron el estudio presentaron 108 efectos adversos, correspondiendo al grupo AINE + OPI el

TABLA III. EVOLUCIÓN ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) POR TIPOLOGÍA DEL DOLOR

PURO	Puntuación		Cambio respecto al valor basal		
	Media (DE)	I.C. 95%	Media (DE)	I.C. 95%	p- valor
Basal	7,5 (1,2)	[7,3 ; 7,7]	-	-	-
15 días	6, (1,7)	[6,0 ; 6,5]	-1,3 (1,5)	[-1,5 ; -1,0]	< 0,0001
1 mes	5,3 (1,9)	[5,0 ; 5,6]	-2,2 (1,9)	[-2,5 ; -1,9]	< 0,0001
2 meses	4,6 (2,1)	[4,3 ; 5,0]	-2,9 (2,1)	[-3,2 ; -2,6]	< 0,0001
3 meses	4,1 (2,2)	[3,8 ; 4,4]	-3,4 (2,2)	[-3,8 ; -3,1]	< 0,0001
MIXTO	Media (DE)	I.C. 95%	Media (DE)	I.C. 95%	p- valor
Basal	7,4 (0,9)	[7,3 ; 7,5]	-	-	-
15 días	6,2 (1,3)	[6,1 ; 6,3]	-1,2 (1,2)	[-1,3 ; -1,1]	< 0,0001
1 mes	5,5 (1,6)	[5,3 ; 5,6]	-2,0 (1,6)	[-2,1 ; -1,8]	< 0,0001
2 meses	4,3 (1,5)	[4,1 ; 4,4]	-3,1 (1,6)	[-3,3 ; -3,0]	< 0,0001
3 meses	3,7 (1,6)	[3,6 ; 3,9]	-3,7 (1,7)	[-3,9 ; -3,5]	< 0,0001
TOTAL	Media (DE)	I.C. 95%	Media (DE)	I.C. 95%	p- valor
Basal	7,5 (1,0)	[7,4 ; 7,5]	-	-	-
15 días	6,2 (1,4)	[6,1 ; 6,3]	-1,2 (1,3)	[-1,3 ; -1,1]	< 0,0001
1 mes	5,4 (1,7)	[5,3 ; 5,6]	-2,0 (1,7)	[-2,2 ; -1,9]	< 0,0001
2 meses	4,4 (1,7)	[4,3 ; 4,5]	-3,1 (1,8)	[-3,2 ; -2,9]	< 0,0001
3 meses	3,9 (1,8)	[3,7 ; 4,0]	-3,6 (1,9)	[-3,8 ; -3,5]	< 0,0001

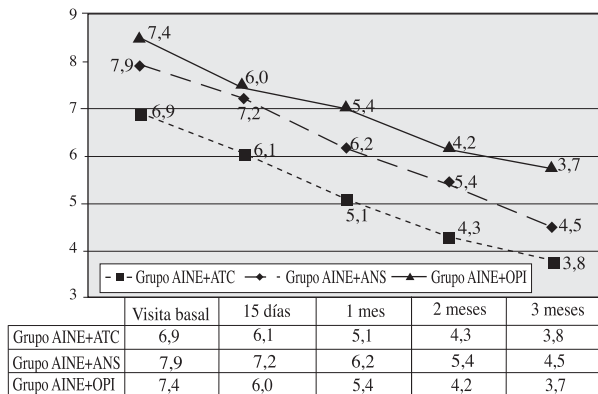


Fig. 2. Evolución Escala EVA por grupo de medicación concomitante.

mayor porcentaje, con mareo y náuseas como primera causa; el grupo AINE + ATC presentó una mayor presencia de somnolencia, mientras que el grupo AINE + ANS reflejó un predominio de mareos y edemas (Tabla VII).

DISCUSIÓN

El presente estudio refleja que el tratamiento con pregabalina resulta eficaz y es bien tolerado en un hete-

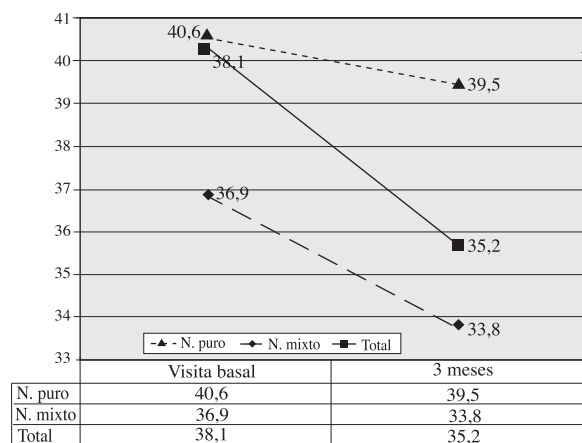
rogéneo grupo de pacientes con dolor neuropático puro o mixto. Previamente, la seguridad y la eficacia de la pregabalina han quedado establecidas por diferentes ensayos clínicos, tanto en dolor neuropático periférico como central (10,11). Ahora bien, la mayoría de los estudios se restringen a entidades concretas: polineuropatía diabética periférica (12-15), neuralgia postherpética (16-18) y, recientemente, fibromialgia (19,20).

Nuestro trabajo añade a las evidencias actuales el hecho de haber establecido un amplio criterio de inclusión y, correlativamente, un estrecho margen de exclusiones, que reproduce las condiciones en que se realiza la práctica clínica diaria. Este criterio implica la inclusión en este estudio de entidades de dolor neuropático que no son objeto de trabajos específicos pero que constituyen una población significativa en la práctica asistencial tales como la patología de columna y, en general, el dolor neuropático mixto. A diferencia de la literatura anglosajona, entre las patologías más comunes del estudio no se encuentra la neuropatía diabética periférica que en nuestra práctica clínica no es habitualmente derivada a las unidades del dolor, quedando su tratamiento la mayoría de las veces dentro del ámbito de los servicios de endocrinología y /o vascular.

En cuanto a la medicación concomitante, en los ensayos de hasta 13 semanas sobre neuropatía diabética (12-14), se prohíbe la medicación que pueda afectar los síntomas dolorosos tales como neurolépticos, antidepressivos tricíclicos y

TABLA IV. EVOLUCIÓN ESCALA EVA POR MEDICACIÓN COADYUVANTE

	Puntuación		Cambio respecto al valor basal		
	Media (DE)	I.C. 95%	Media (DE)	I.C. 95%	p-valor
AINE+ATC					
Basal	6,9 (1,4)	[6,0 ; 7,8]	–	–	–
15 días	6,1 (1,8)	[5,0 ; 7,2]	-0,8 (1,3)	[-1,7 ; 0,0]	0,0538
1 mes	5,1 (2,0)	[3,8 ; 6,3]	-1,8 (1,8)	[-3,0 ; -0,7]	0,0047
2 meses	4,3 (2,1)	[2,9 ; 5,6]	-2,7 (2,1)	[-4,0 ; -1,4]	0,0009
3 meses	3,8 (2,1)	[2,5 ; 5,2]	-3,1 (1,9)	[-4,3 ; -1,9]	0,0002
AINE+ANS					
Basal	7,9 (1,2)	[7,2 ; 8,5]	–	–	–
15 días	7,2 (1,4)	[6,4 ; 8,0]	-0,6 (1,0)	[-1,2 ; -0,1]	0,0330
1 mes	6,2 (1,8)	[5,2 ; 7,2]	-1,6 (1,4)	[-2,4 ; -0,8]	0,0007
2 meses	5,4 (2,3)	[4,0 ; 6,7]	-2,5 (1,9)	[-3,6 ; -1,4]	0,0002
3 meses	4,5 (2,4)	[3,1 ; 5,9]	-3,4 (2,0)	[-4,5 ; -2,2]	< 0,0001
AINE+OPI					
Basal	7,4 (1,1)	[7,2 ; 7,5]	–	–	–
15 días	6,0 (1,5)	[5,8 ; 6,2]	-1,4 (1,4)	[-1,6 ; -1,2]	< 0,0001
1 mes	5,4 (1,8)	[5,2 ; 5,7]	-2,0 (1,9)	[-2,2 ; -1,7]	< 0,0001
2 meses	4,2 (1,8)	[3,9 ; 4,4]	-3,2 (1,9)	[-3,5 ; -2,9]	< 0,0001
3 meses	3,7 (1,8)	[3,4 ; 3,9]	-3,7 (1,9)	[-4,0 ; -3,4]	< 0,0001

**Fig. 3.** Evolución Escala MOS por tipología de dolor.

analgésicos de acción central; en los ensayos sobre neuralgia post-herpética (16-18) sí se permite régimen de analgésicos, incluyendo opioides, antiinflamatorios y antidepresivos; en el estudio de Freynhagen (15) se prohíbe cualquier medicación utilizada para aliviar el dolor. En nuestro estudio los pacientes no han interrumpido en ningún momento la medicación que estaban tomando para el alivio del dolor neuropático, ya que los beneficios de la medicación concomitante en la conducta y bienestar del paciente contribuyen tanto al tratamiento del dolor como la eficacia en el alivio

de la sensación dolorosa. Al final del estudio comprobamos que el uso de medicación concomitante no se ha reducido en términos absolutos, mientras que en el trabajo de Stacey (21) sí se produce una reducción significativa, si bien este es un estudio de 15 meses y se centra en pacientes con dolor considerado “refractario al tratamiento” antes de la ingesta de pregabalina.

–*Eficacia.* La eficacia en el tratamiento del dolor queda reflejada desde la primera visita, a los 15 días, si bien es a partir del mes cuando, siguiendo a Farrar (22), podemos afirmar que se produce una disminución en la escala EVA de más de 2,0 puntos, equivalente a $\geq 30\%$ de alivio, que estaría asociada a una mejora significativa para el paciente (22,23). Estos resultados coinciden con los registrados en los diferentes ensayos y en otros estudios prospectivos (21,24) en el sentido de que la eficacia del tratamiento con pregabalina se produce a partir de la dosis de 300 mg/día. La misma conclusión se recoge en la reciente revisión Cochrane (25).

Al final del tratamiento, a los 3 meses, todos los pacientes y todos los grupos de estudio alcanzan una mejora de $\geq 50\%$, lo cual nos permite afirmar la eficacia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático.

Por grupos de medicación coadyuvante, sólo el grupo AINE + OPI alcanza al mes de tratamiento un alivio de $\geq 30\%$, si bien todos los grupos alcanzan $\geq 50\%$ al final del mismo. El ensayo clínico de Sabatowski (17), también con medicación concomitante, concluye que la

TABLA V. EVOLUCIÓN ESCALA DE SUEÑO MOS POR TIPOLOGÍA DE DOLOR

	Puntuación		Cambio respecto al valor basal		
	Media (DE)	I.C. 95%	Media (DE)	I.C. 95%	p- valor
PURO					
Basal	40,6 (7,7)	[39,0 ; 41,7]	-	-	-
3 meses	39,5 (8,7)	[38,4 ; 41,4]	-1,1 (4,2)	[-1,7 ; -0,5]	< 0,0001
MIXTO					
Basal	36,9 (8,3)	[35,9 ; 37,9]	-	-	-
3 meses	33,8 (10,0)	[32,6 ; 35,0]	-3,1 (7,0)	[-3,9 ; -2,3]	< 0,0001
TOTAL					
Basal	38,1 (8,3)	[37,3 ; 38,9]	-	-	-
3 meses	35,2 (10,2)	[34,2 ; 36,2]	-2,9 (6,4)	[-3,6 ; -2,2]	< 0,0001

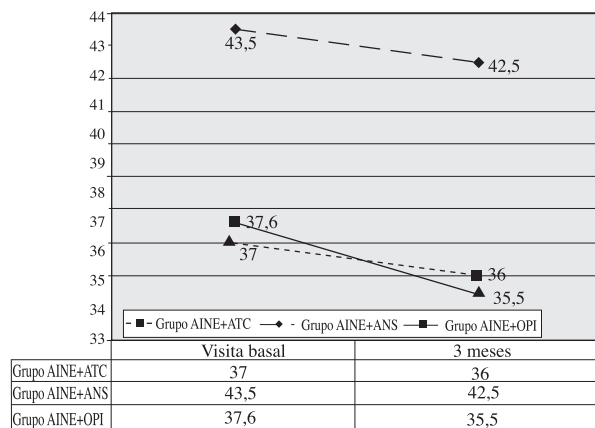


Fig. 4. Evolución Escala MOS por medicación concomitante.

presencia de dicha medicación no altera los resultados sobre la eficacia de la pregabalina.

La interferencia del sueño es muy común entre los pacientes del dolor neuropático (26,27) de tal forma que am-

bas morbilidades se exacerbaban mutuamente. La atención clínica de los pacientes con dolor neuropático debe tener entre sus objetivos el alivio de los trastornos relacionados con el sueño. En nuestro estudio el tratamiento con pregabalina muestra una rápida y significativa reducción en las interferencias del sueño relacionadas con el dolor neuropático y una mejora substancial en la escala MOS desde los primeros días del tratamiento hasta el final del estudio. Estos resultados coinciden con los que encontramos en la literatura (10,15,17,18) donde también se reflejan cambios positivos en los parámetros de conducta de los pacientes. Una cuestión que se plantea es si la mejora en el sueño puede estar relacionada con la somnolencia que la pregabalina puede provocar. Ahora bien, la somnolencia como efecto adverso, suele ser transitoria, mientras que la mejora en la escala MOS se mantiene constante, sin que se observe una reducción mayor en el grupo AINE + ANS que es el que tiene atribuido mayor nivel de somnolencia. En principio, pues, el alivio en las interferencias del sueño parece deberse a posibles efectos de la pregabalina en la infraestructura del sueño.

TABLA VI. EVOLUCIÓN ESCALA DE SUEÑO MOS POR MEDICACIÓN COADYUVANTE

	Puntuación		Cambio respecto al valor basal		
	Media (DE)	I.C. 95%	Media (DE)	I.C. 95%	p- valor
AINE + ATC					
Basal	37,6 (8,3)	[36,2 ; 38,9]	-	-	-
3 meses	36,6 (10,2)	[34,8 ; 38,1]	-1,0 (2,2)	[-1,7 ; -0,3]	0,125
AINE + ANS					
Basal	42,5 (7,9)	[41,1 ; 43,9]	-	-	-
3 meses	41,5 (9,6)	[39,1 ; 43,9]	-1,0 (4,7)	[-1,8 ; -0,2]	0,4063
AINE + OPI					
Basal	37,6 (8,3)	[36,2 ; 38,9]	-	-	-
3 meses	35,5 (10,2)	[33,8 ; 37,1]	-2,1 (5,0)	[-3,1 ; -1,1]	< 0,0001

TABLA VII. EFECTOS ADVERSOS SEGÚN TRATAMIENTO CONCOMITANTE

GRUPOS (n)	Pacientes*	Episodios Efectos Adversos*						TOTAL
		Náuseas	Sequedad bucal	Mareos	Somnolencia	Edemas	Otros	
AINE + ATC (108)	18	4	2	3	6	3	6	24 (22,2%)
AINE + ANS (63)	12	2	2	6	3	5	3	21 (33,3%)
AINE + OPI (194)	44	10	5	20	8	11	9	63 (22,6%)

*Un paciente puede presentar más de un efecto adverso.

—*Tolerancia.* La polifarmacia puede conllevar un aumento de los efectos secundarios y un riesgo mayor de interacciones de fármacos. En el presente estudio, en el que la mayoría de pacientes toman habitualmente otra medicación concomitante, la pregabalina es bien tolerada. La tasa de abandono por efectos adversos es baja (15,6%) y los episodios de los que continúan el tratamiento coinciden con los señalados previamente en los ensayos clínicos (10-18,25) y corresponden a somnolencia, mareos y edemas. La duración de estos episodios fue normalmente más corta que la duración del estudio, lo que nos indica que a menudo se resuelven con la continuidad en el tratamiento.

—*Limitaciones.* El presente estudio debe interpretarse en el contexto de ciertas limitaciones. En primer lugar se trata de un estudio abierto, no controlado, lo cual siempre implica la posible presencia de sesgos derivados de la inexistencia de un grupo control. En segundo lugar, el estudio se realizó en unidades de dolor de centros hospitalarios cuyo nivel de asistencia podría considerarse de mayor especialización que el proporcionado en atención primaria (28). Por último, el hecho de trabajar con una dosis preespecificada podría tener influencia en el porcentaje de abandonos debido a efectos adversos, frente a la posibilidad de haber establecido un régimen de dosis flexible adaptado por el médico al paciente: el pragmatismo clínico nos obliga a considerar que la dosis de inicio es, a menudo, algo más baja y que los pacientes de edad avanzada y aquellos que presentan comorbilidades requieren una aproximación terapéutica más calculada.

CONCLUSIONES

El tratamiento con pregabalina produce un alivio rápido y significativo del dolor neuropático y demuestra un perfil bajo de interacción farmacológica, convirtiéndose en un fármaco de gran utilidad para el tratamiento del dolor neuropático, sobretudo en pacientes con medicación coadyuvante y comorbilidades, los cuales representan un número importante de los pacientes tratados en las unidades de dolor hospitalarias.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. I. Arias, del Hospital Universitari del Sagrat Cor; Dres. J. Mani, R. Vidal, J. Vázquez y O. Carreras de Hospital Plató; Dr. P. Estivill del Hospital de Sant Boi; Dra. N. Amigo del Pius Hospital de Valls; Dres. P. Prieto, S. Bello, J. Sánchez, V. Moreno, A. Culebradas, G. Bujosa del Hospital Sant Joan de Reus; Dr. C. Morros de MC Mutual; Dra. J. Ferreras del Hospital Residència Sant Camil, por su participación en la recogida de datos.

CORRESPONDENCIA:

Vicente De Sanctis Briggs
Unidad del Dolor
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital Universitari Sagrat Cor
Viladomat, 288
08029 Barcelona
e-mail: 13495vdb@comb.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep and psychiatric disorder: a novel treatment approach. *Clin J Pain* 2007;23:15-22.
2. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2004;5:S9-S27.
3. McCarberg BH, Billington R. Consequences of neuropathic pain: quality of life issues and associated costs. *Am J Managed Care* 2006;12:S263-8.
4. González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12(3):169-80.
5. Nieto MJ, Cruciani RA. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 13(5):312-27
6. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:586-9.
7. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalina –calcium channel alpha2-delta (Cavalpha2-delta) ligands. *Pain* 2009;142:13-6.
8. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand* 1999;173:S25-35.
9. Vu TN. Current pharmacologic approaches to treating neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8: 15-8.
10. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792-800.
11. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150-7.
12. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
13. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.
14. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
15. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo- controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63.
16. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
17. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo- controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.
18. van Seventer R, Feister HA, Young JP, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:375-84.
19. Arnold LM, Rusell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U et al. A 14-week, randomize, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.
20. Cofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
21. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, Sharma U, Emir B, Griesing T. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008;9:1202-8.
22. Farrar JT, Young Jr JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
23. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcalá R, Carr DB. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003;105:151-7.
24. Freynhagen R, Grond S, Schüpfer G, Hagebecker A, Schmelz M, Ziegler D, et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007;61:1989-96.
25. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin of acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007076.
26. Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. A peripheral neuropathic pain – a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5:379-89.
27. Hays RD, Martin SA, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med* 2005;6:41-4
28. Berger A, Sadosky A, Dukes E, Edelsberg J, Ester G. Use of pregabalin in patients with painful neuropathic disorders under the care of general practitioners in the U.K. *Pain Pract* 2009;9:18-34.